

UNIVERSITE DE GENEVE

Département de gynécologie et obstétrique

Unité d'hémostase

FACULTE DE MEDECINE

Professeur F. BEGUIN

Dr BOUVIER P.D.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME PATHOGENIQUE DES TOXICOSES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Daniel CHERVET

de

NEUCHATEL

Thèse No 3667

GENEVE

Editions Médecine et Hygiène

1978



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545901_0069

UNIVERSITE DE GENEVE
Département de gynécologie et obstétrique
Unité d'hémostase

FACULTE DE MEDECINE
Professeur F. BEGUIN
Dr BOUVIER P.D.

CONTRIBUTION A L'ETUDE DU MECANISME PATHOGENIQUE DES TOXICOSES

THESE

présentée à la faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de docteur en médecine

par

Daniel CHERVET

de

NEUCHATEL

Thèse No 3667

GENEVE
Editions Médecine et Hygiène
1978

La Faculté de médecine, sur le préavis du professeur F. Béguin et du docteur C.A. Bouvier, Privat-Docent, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre pas là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 25 avril 1978

Le doyen :
André Cruchaud

Thèse No 3667



Le professeur Beguin a bien voulu s'intéresser au sujet de la présente thèse, en faciliter la réalisation et la présenter à la Faculté de médecine de Genève, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde gratitude.

Nous remercions aussi le professeur H. de Watteville, qui dès le début de ce travail a manifesté son intérêt pour cette étude.

Le docteur Bouvier P.D., directeur de l'unité d'hémostase nous a associé à ses recherches et à son travail journalier et nous a guidé dans la réalisation de cette thèse. Son amitié nous a été précieuse.

Le docteur Cox et le docteur Vassilakos ont permis la réalisation de la partie anatomo-pathologique de cette étude. Nous tenons à les assurer de notre reconnaissance.

Nous remercions chaleureusement les laborantins de l'unité d'hémostase avec à leur tête mademoiselle N. Giacometti de leur aide constante et fidèle pour tous les problèmes techniques de laboratoire.

A MON PERE

INTRODUCTION

On a pressenti depuis fort longtemps que des troubles de l'hémostase jouent un rôle dans la pathogénie des toxicoses gravidiques. En effet, dès 1902, Flexner démontrait la présence d'agrégats érythrocytaires et de thromboses dans la microcirculation hépatique de patientes décédées au cours de leur maladie. Ces lésions se trouvaient à proximité des aires de nécrose et d'hémorragie.

La même année, Dienst (1902) suggérait que les érythrocytes fœtaux gagnaient la circulation maternelle et provoquaient des phénomènes d'agglutination intravasale. En 1943, Boyd affirme que les nécroses corticales du rein, fréquentes lors d'éclampsie sévère, sont secondaires à des thromboses. Un peu plus tard, Knisely (1945) observe pour la première fois des agrégats de globules rouges dans les vaisseaux conjonctivaux d'une patiente éclamptique. En 1957, Odell et coll. confirment cette observation et suggèrent un processus de coagulation intravasculaire.

Comme Jorpes, dès 1956, fait état de la capacité et l'héparine d'inhiber l'agglutination érythrocytaire, cette propriété - en plus de son pouvoir anticoagulant - est rapidement exploitée par Maeck et Zilliakus qui publient, en 1948, quelques résultats du traitement des toxémies par l'héparine et démontrent, chez une patiente de 33 ans pré-éclampsique, une correction sensible de l'hypertension et de l'albuminurie.

Ces résultats partiels mais encourageants, n'ont pas eu de suite à l'époque, et il faudra attendre vingt ans pour assister à de nouvelles tentatives de traitement héparinique (Brain 1967, Bonnar 1973). Au cours de ces deux décennies, l'emploi clinique de l'héparine et les recherches sur les toxicoses se poursuivent parallèlement, séparément et sans nouvelle rencontre. L'héparine a connu un vif succès dans le traitement de nombreux états pathologiques (thromboses, embolies, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), purpura thrombotique (PTT), cependant que l'éclampsie était étudiée de manière approfondie. Une quantité de faits biologiques accumulés sont venus contribuer à une meilleure intelligence des phénomènes qui, s'ils ne déterminent pas une gestose, en forment cependant le substratum anatomopathologique.

La simultanéité d'apparition des manifestations placentaires et rénales, le caractère particulier des lésions au niveau de ces deux organes, les troubles caractéristiques de l'hémostase lors de pré-éclampsie, ont conduit à considérer l'ensemble de la maladie comme un des nombreux "équivalents humains du Sanarelli-Schwartzmann" (Bouvier et Berthoud 1966).

Par ailleurs, les lésions observées dans un Sanarelli-Schwartzmann sont tout à fait comparables à celles que l'on peut observer dans un rejet de greffe. Kincaid-Smith (1969) a démontré une diminution des altérations vasculaires dans des cas de rejet de greffe grâce à un traitement combiné d'héparine et d'anti-agrégants plaquettaires.

Ceci est extraordinairement intéressant, sachant que la grossesse est considérée comme une greffe tolérée (Billingham 1971).

Tous ces éléments réunis permettent une approche thérapeutique rationnelle de la toxicose gravidique.

Cependant, au cours des deux dernières décennies, on a surtout traité les toxicoses de manière symptomatique, en s'attachant à diminuer l'hypertension artérielle, symptôme essentiel qui semblait alors responsable de tous les autes (albuminurie, œdèmes, clonies). En fait, le traitement de l'hypertension est beaucoup plus causal qu'on ne pourrait le penser de prime abord (Nasu et coll. 1971 Rall et coll. 1957).

Si les progrès obtenus ainsi ont permis de réduire considérablement le taux de mortalité maternelle, ils sont demeurés peu efficaces en ce qui concerne la survie des enfants. Les mères de 40% des enfants décédés dans la période néonatale ont des signes de toxémie à l'investigation rétrospective (Koller 1972). Ceci est probablement en relation avec le traitement purement symptomatique peu efficace au niveau des altérations thrombotiques rénales et surtout placentaires. De récentes investigations soulignent l'importance de cette pathologie placentaire qui est, selon toute vraisemblance, à l'origine de l'hypotrophie du nouveau-né, si fréquemment présente lors des gestoses.

L'étude histologique montre des zones de nécrose et d'infarctissement consécutives à une insuffisance vasculaire sur thromboses multiples, comme on peut les trouver lors de coagulation intravasculaire disséminée (CIVD) ou localisée (CIVL).

Comme d'autres auteurs avant nous (Coopland 1969, Beecham et coll. 1974, Bonnard, 1974), nous avons recherché des signes de coagulopathie avec réaction fibrinolytique lors de toxicoses et de pré-éclampsies. Nous avons repris l'hypothèse assimilant la toxicose gravidique à un mode de Sanarelli-Schwartzmann (Bouvier et Hässig, 1963, Hjort 1965) ou à une anémie hémolytique micro-angiopathique (Brain et coll. 1962, Bouvier et Borzykowski, 1977), ce qui revient au même. Nous avons cherché à établir une corrélation entre ces signes biologiques et les altérations placentaires plus discrètes que les infarctus et les scléroses généralement décrites dans la littérature. Ces lésions de type micro-angiopathique, impliquant une CIVL, paraissent être le support anatomopathologique d'une coagulopathie de consommation au niveau foeto-placentaire et correspondent, probablement à des lésions semblables chez la mère, puisqu'on peut démontrer chez elle des signes de coagulopathie. Au cours de ces investigations, qui sont maintenant rapportées dans leur ensemble, nous avons présenté deux rapports préliminaires (Chervet et al. 1975, Bouvier et al. 1978).

MATERIEL ET METHODE

1. Choix des patientes :

Ce choix a été effectué selon les critères de l'Eph gestosis : femmes au troisième trimestre de la grossesse, présentant au moins deux des symptômes suivants : HTA à 140/100, albuminurie dépassant 0,5 g/l., œdèmes.

2. Prélèvement de sang :

Par ponction veineuse et recueilli dans des tubes en plastique contenant du citrate de Na 3,8% à la proportion de 1 : 10.

3. Méthodes :

A. Fibrinogène : (méthode selon Clauss, 1957) : détermination d'un temps de thrombine de plasma dilué après adjonction d'une solution de thrombine (topostatine Roche) à 50 U/cc. La courbe de référence permet la conversion des temps de coagulation en mg % de fibrinogène.

B. Plaquettes : Plaquettes comptées en chambre de Neubauer après dilution en solution de procaine selon Piette (1959).

C. Produits de dégradation de la fibrine (PDF) : Les PDF et les complexes solubles qu'ils peuvent former dans le sérum (Hmwc) sont recherchés par la méthode du Staphylococcal Clumping Test (SCT) selon Hawiger et coll. (1970) modifié par Aguercif et coll. (1974). Staphylococcal Clumping Factor obtenu de Sigma Chem., St. Louis, Mo, USA.

D. Hormone placentaire lactogène : l'HPL a été déterminée par une technique radioimmunologique du double anticorps avec les réactifs SORIN (Cocola et al. 1973).

E. OEstrogènes plasmatiques : totaux : méthode fluorométrique (Stasny et Dubey (1970), (de Watteville, et Stasny (1978)). Les dosages chimiques courants ont été effectués selon les méthodes en usage au laboratoire central de l'Hôpital cantonal de Genève (Directeur : P. D. Dr Roth).

F. Histologie et microscopie électronique : Les placentas ont été examinés et préparés tout de suite après leur expulsion. Toute lésion macroscopiquement visible (infarctus, etc.) est séparée et examinée à part. Des régions macroscopiquement normales ont été choisies à mi-distance entre la périphérie et le centre pour être examinées histologiquement et en microscopie électronique. Les prélèvements ont été fixés en Carnoy pour l'examen histologique et en solution à 3% de glutaraldéhyde dans du tampon cacodylate (ph 7,4 à 4°C) pour l'examen des ultrastructures en ME.

CASUISTIQUE

Protéinurie, g/l.

T.A.H., cm Hg.

Fibrinogène, mg %

Plaquettes, $\times 10^3/\text{mm}^3$ PDF, μg équiv. Fil/ml.

○ — ○

▨

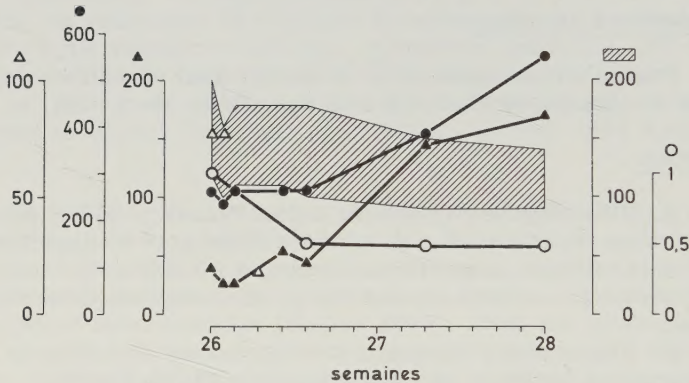
● — ●

▲ — ▲

△ — △

Explication des signes pour les fig. 1-9

Mme A.E. 1943 Ip. Ig.

Cas N° 1

Mme A.E., 32 ans, primipare, primigeste, admise pour toxicose trisymptomatique, hypertension, albuminurie, oedèmes.

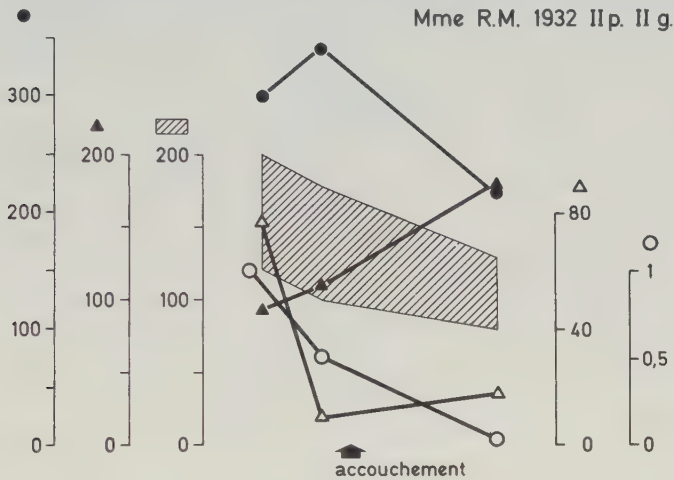
Les examens d'entrée montrant une thrombopénie et une hémolyse, la patiente est transférée en médecine. On diagnostique alors une anémie hémolytique sur toxicose gravidique. L'albuminurie est +++. La T. A., à ce moment, est à 200/100 et les examens de laboratoire mettent en évidence une forte altération de la fonction rénale : azotémie 265 mg/l - acide urique 106,9 mg/l - créatinine 11,6 mg/l avec une clearance à 50 cc/min. La fonction placentaire est très diminuée puisque les œstrogènes placentaires, tant urinaires que plasmatiques, sont à 19%. Les principaux paramètres de l'hémostase sont résumés dans la figure 1.

Sous traitement de réserpine, les T. A. baissent assez rapidement pour se stabiliser aux environs de 13/8.

La patiente est alors transférée en obstétrique pour suite de grossesse. Très rapidement, elle est montée en salle d'accouchement pour des contractions et des saignements. La T. A., à ce moment, est à 12/9.

La dilatation est très rapide et on pratique une RAM qui révèle un liquide méconial. On procède à une extraction pneumatique et, après épisiotomie, la patiente accouche d'un prématuré (35 SEM) du sexe masculin, pesant 1780 gr. pour 44 cm. Apgar 8 et 9.

L'évolution post-partum est favorable pour la mère et l'enfant.



Cas N° 2

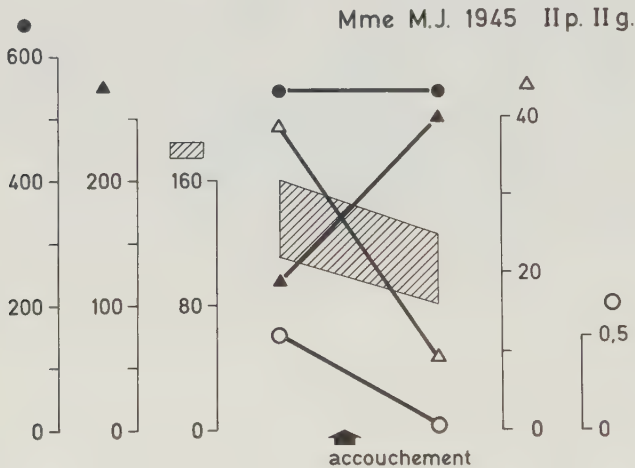
Mme R. M. 42 ans, secondipare, secondigeste, admise le 10.2.1974 pour toxicose bisymptomatique hypertension et albuminurie. Au cours du séjour se développe un syndrome de pré-éclampsie avec une tension artérielle qui monte jusqu'à 200/120 cm Hg et une albuminurie à 1.0 g/l. A l'entrée, les fonctions rénales sont altérées : azote uréique à 204 mg/l, acide urique 81,1 mg/l, créatinie 16,3 mg/l. Les cultures d'urine resteront stériles.

L'examen radio-isotopique de la perfusion placentaire montre une diminution marquée du flux sanguin. Enfin les dosages hormonaux sont considérablement abaissés par rapport à la norme, puisqu'on constate une diminution des œstrogènes plasmatiques à 44% et urinaires à 51 %.

L'amniocentèse a ramené un liquide méconial. Un enregistrement "monitoring" montre un tracé relativement plat autour de 115-120/minute.

Pour toutes ces raisons on décide le jour même une provocation au glucose-syntocinon avec RAM prématurée. Cette RAM confirme le caractère méconial du liquide.

A 17 heures, après que la patiente ait été placée sous péridurale commencent les contractions. Dilatation extrêmement rapide. A dilatation presque complète, on détermine le pH qui est à 7,36. On décide alors une extraction pneumatique d'autant plus que le monitoring fœtal a montré quelques épisodes de DIP II. A 18 h. 45 min accouchement en OP par ventouse d'un garçon hypotrophique de 2400 g et 49 cm. Apgar 6 et 10. Réanimation par le pédiatre. Délivrance à 19 h. 10 min. en Duncan après piston d'un placenta en fer à cheval dont la surface est déchirée. L'évolution post-partum est favorable pour la mère et l'enfant.



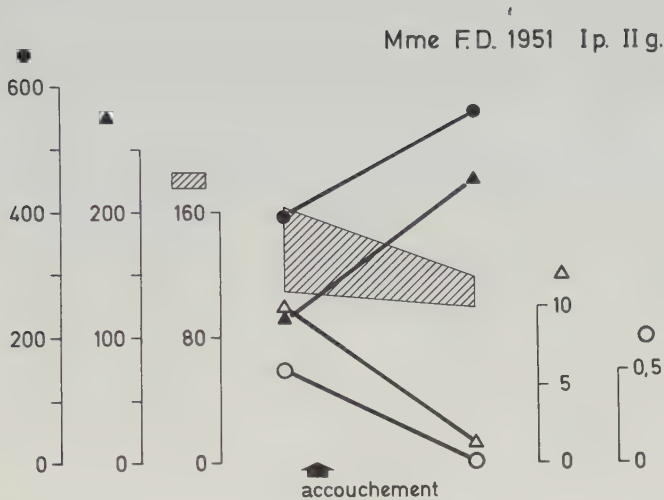
Cas N° 3

Mme M. J., 1945. IIg. IIp. Admise à la 37e semaine pour contraction et toxicose trisymptomatique fruste. (T. A. 13/9 - 14/10, discrets œdèmes malléolaires, traces d'albumine). A l'entrée, les fonctions rénales sont altérées. Clearance à la créatinine 72%. La fonction placentaire est conservée : œstrogènes plasmatiques 241 % et urinaires 141 %. Les paramètres de l'hémostase sont résumés dans la figure N°3. Stimulation au Syntocinon pour contractions insuffisantes et la fin de la dilatation s'effectue très rapidement.

A la dilatation complète, la péridurale ayant échoué et la T. A. étant à 12/8, décision est prise de faire pousser la patiente.

Accouchement en O. P. après deux contractions et épisio. T. A. après la sortie de l'enfant : 15/10.

Enfant bien conformé. Apgar 9 à 1 m.



Cas N° 4

Mme F.D. 1951. I. p. IIg. Patiente de 23 ans, admise à la 35^e semaine de grossesse pour toxicose trisymptomatique Alb : +++, OEd. +++, (T. A. 15/10) et signes de pré-éclampsie sévère : trémor, céphalées, hyperréflexie et paresthésies.

À l'entrée, les fonctions rénales sont altérées discrètement : acide urique 73,4 mg/l - créatinine 10,2 mg/l et clearance à la créatinine 88 ml/min. La fonction placentaire est tout à fait insuffisante. Lactogène 7350 mg/ml, œstrogènes plasmatiques 46% et urinaire 59%.

Evolution voir figure N° 4.

Mise sous traitement de $MgSO_4$, Valium, Luminal et Serpasil.

Sous ce traitement, la T. A. se maintient entre 13/9 et 14/9 mais chaque intervention mineure (changement de lit, piqûre) provoque une brusque montée de la T. A. (jusqu'à 18/11), une agitation motrice et des céphalées.

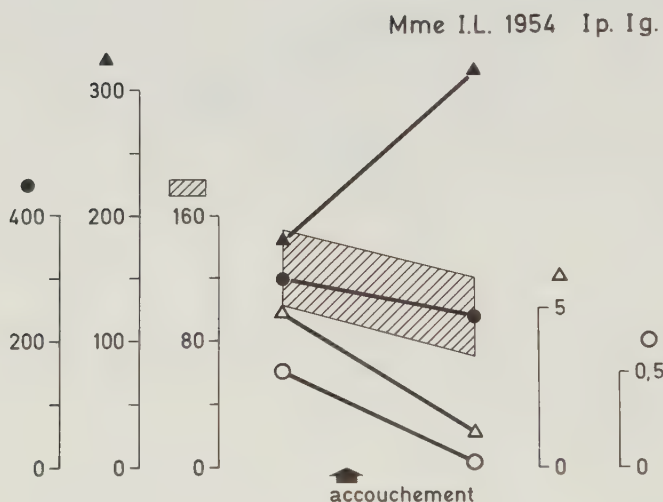
Le 27.5, après 3 jours, devant la résistance au traitement, décision est prise de provoquer l'accouchement. Pose d'une péridurale à 10 h. 40 et rupture artificielle prématurée de la poche des eaux. Une heure après, provocation au Syntocinon avec réponse immédiate et dilatation très rapide.

Au moment de l'expulsion, la malade s'agite, bien qu'elle soit très somnolente et, à la moindre stimulation, présente des trémulations.

Comme, en plus, la patiente a une hyperréflexie marquée, on décide de terminer l'accouchement par un forceps sous narcose généralisée.

Extraction facile après épisiotomie d'un garçon de 1970 gr. et 44 cm.

Apgar 3 à 1 minute, 7 à 5 minutes. Préaturé et small for date.



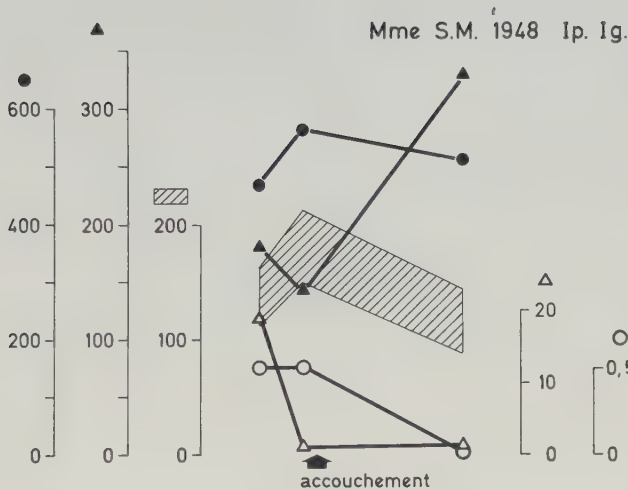
Cas N° 5

Mme I. L. 1954. I. P. I. G. Femme de 20 ans, admise pour terme dépassé et toxicose trisymptomatique fruste (HTA : 15/10, traces d'albumine, œdèmes modérés).

À l'entrée, les fonctions rénales sont conservées : Azote uréique 120 mg/l, acide urique 29,2 mg/l et créatinine 11 mg/l. La fonction placentaire est normale : œstrogènes plasmatiques 113% et urinaires 108 %.

On pose une provocation au Syntocinon et on effectue une RAM précoce. Mise en place d'un monitoring interne et anesthésie par péridurale.

Naissance par extracteur d'un enfant de 3960 gr., taille 51 cm. Apgar 6 à 1 min. 10 à 5 minutes.



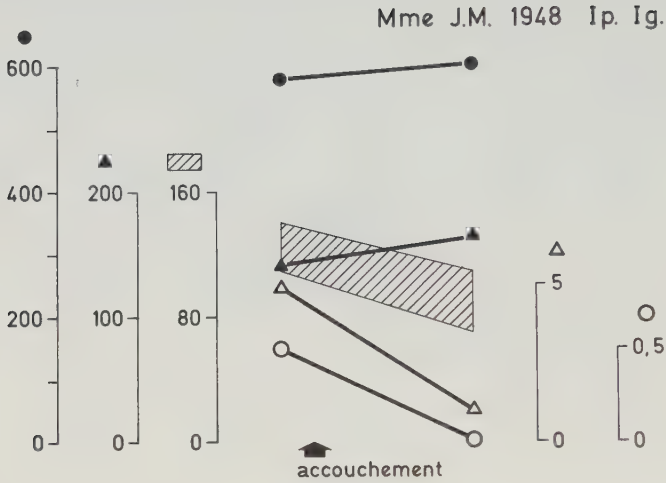
Cas N° 6

Mme S.M. 1948, I. P. I. G. Admise pour terme dépassé et toxicose gravidique trisymptomatique. Oedèmes ++ et albuminurie avec prise pondérale de 20,5 Kg. A l'entrée, les fonctions rénales sont conservées : Azote uréique à 117 mg/l, acide urique 60 mg/l et créatinine 7,7 mg/l.

La fonction placentaire est très diminuée : Lactogène placentaire : 5640 mg/ml. Oestrogènes plasmatiques : 27% et urinaires 46%. Les principaux paramètres sont résumés dans la figure N°6, en ce qui concerne l'hémostase. En fonction des éléments sus-mentionnés, on décide un test au Syntocinon qui est positif, puis une provocation qui sera suivie d'un échec.

Peu après, commence un travail spontané. Au vu de l'apparition d'un état d'agitation et d'une montée de la T. A. à 14/9, on pratique une péridurale et une RAM à dilatation 20 qui met en évidence un liquide fortement méconial.

Comme la T. A. continue à monter (15/10), on doit instaurer un traitement de Serpasil. A dilatation 90, décision est prise d'effectuer une extraction pneumatique, et la patiente accouche en OP d'une fille bien conformée, de 3750 gr pour 52 cm. Apgar 5 et 9.



Cas N° 7

Mme J. M., 1948, Ip. Ig. Patiente de 26 ans, entrée pour toxicose bisymptomatique (HTA 16/11 et œd.). Les fonctions rénales sont conservées : azote uréique : 229 mg/l, acide urique : 58,9 mg/l et créatinine 6,7 mg/l.

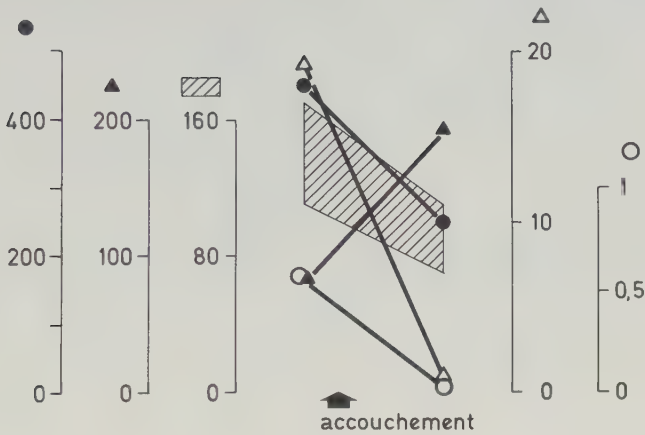
La fonction placentaire est un peu altérée : Lactogène 7950 mg/ml. OEstrogènes plasmatiques 80% et urinaires 120%.

Evolution voir figure N°7. A la 4e semaine, le terme étant dépassé, on met en place une provocation au Syntocinon, sous-péritonéale et on effectue une RAM.

On constate alors un défaut de dilatation et le monitoring montre des DIP. II. Devant cet échec de la provocation, la stagnation de la dilatation et les signes de souffrance fœtale, on décide de faire une césarienne transverse basse. Extraction facile d'un garçon bien conformé de 3520 gr. et 52 cm.

Apgar 9 à 1 min. et 10 à 5 min.

Mme D.R.N. 1939 IIIp. IIIg.

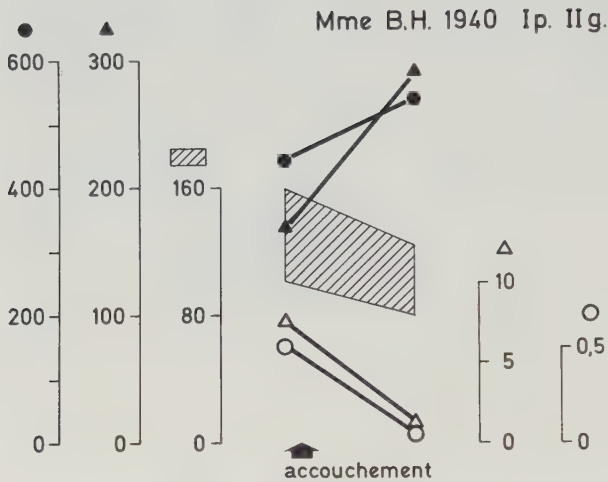
Cas N° 8

Mme D. R. N. , 1929, IIIg. IIIp. Admise pour toxicose bisymptomatique, hypertension et œdèmes.

A l'entrée, le T. A. est à 15/9. Les fonctions rénales sont conservées : azote uréique 163 mg/l, acide urique 55 mg/l, créatinine 8,3 mg/l. Voir figure N° 8 pour les paramètres de l'hémostase.

L'amnioscopie ayant révélé un liquide suspect, on décide de faire une provocation au Syntocinon. On pose un monitoring interne qui montre une souffrance fœtale subaiguë avec présence de DIP II, avec courbe plate et des bruits autour de 110-120/min.

A partir de là, décision est prise d'effectuer une césarienne TTB, et la patiente accouche d'une fille de 2750 gr pour 50 cm.



Cas N° 9

Mme B. H. , 1940, IIg. I. P. Patiente à terme, admise pour toxicose monosymptomatique (T. A. = 18/12). A l'entrée, les fonctions rénales sont altérées : azote uréique : 198 mg/l, acide urique : 81, 1mg/l, créatinine 16 mg/l.

L'évolution est résumée dans la figure 9. En fonction des signes de pré-éclampsie, de paresthésie et de céphalées intenses, on décide l'accouchement par extracteur pour épargne maternelle après RAM qui montre un liquide clair.

La patiente accouche d'une fille de 2530 gr pour 47 cm, bien conformée. Apgar 8 et 9.

Durant l'accouchement, l'HTA a été traitée par du Luminal et l'oligurie par du Lasix.

CONSTATATIONS BIOLOGIQUES

L'hypertension artérielle - d'ailleurs critère d'admission dans notre étude - est présente dans tous les cas examinés. L'altération des fonctions rénales est manifeste, en l'absence d'infection. Les signes d'ischémie placentaire sont présents : sécrétion hormonale nettement diminuée, flux sanguin déficient à l'examen isotopique. Les documents concernant l'hémostase sont résumés dans les figures 1 à 9 pour les cas rapportés. Ils montrent à l'évidence l'existence d'une thrombopénie associée à la présence de produits de dégradation de la fibrine en quantités tout à fait anormales. Ces deux constatations suffisent à évoquer le diagnostic d'une coagulopathie de consommation fruste. Le cas N°1, le plus intéressant, montre même une évidente CIVD avec une baisse considérable du fibrinogène et des plaquettes, et une augmentation notoire des FDP, et une anémie hémolytique.

Les figures 10 et 11 font état de la thrombopénie associée à la présence de PDF en quantités anormales dans le sang de patientes dont 9 sont présentes dans ce travail. Dans la figure 10, on a noté les numérations plaquettaires avant et après l'accouchement, en tenant compte des normogrammes de ces deux périodes pour les gestantes sans signes de toxicose. La figure 11 montre les valeurs obtenues pour les produits de dégradation de la fibrine avant et après l'accouchement. Ils sont fortement augmentés (jusqu'à 80 ug/ml dans le sérum) avant l'accouchement et se normalisent complètement dans les jours qui suivent. Cette augmentation n'est pas rencontrée dans des grossesses normales. D'autre part, il est frappant de voir que, chez les patientes dont les graphiques 2 et 6 illustrent l'évolution, les PDF circulants diminuent déjà avant l'accouchement, généralement au début du travail, ce qui traduit peut-être l'arrêt de la relation symbiotique entre la mère et l'enfant. Le rétablissement des fonctions rénales, la normalisation de la TAH celle des paramètres de l'hémostase après délivrance, confirment rétrospectivement la classification des patientes dans le groupe des "néphropathies gravidiques" réversibles.

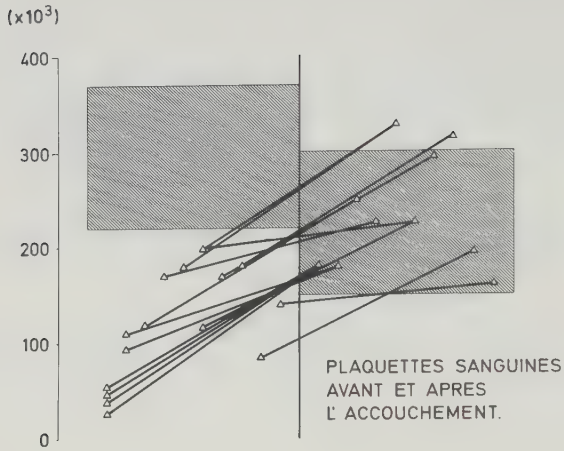


Figure 10. - Variation des numérations plaquettaires avant et après l'accouchement chez 15 patientes ($n \times 10^3 / \text{mm}^3$). Normogrammes de la gestante et du post partum.

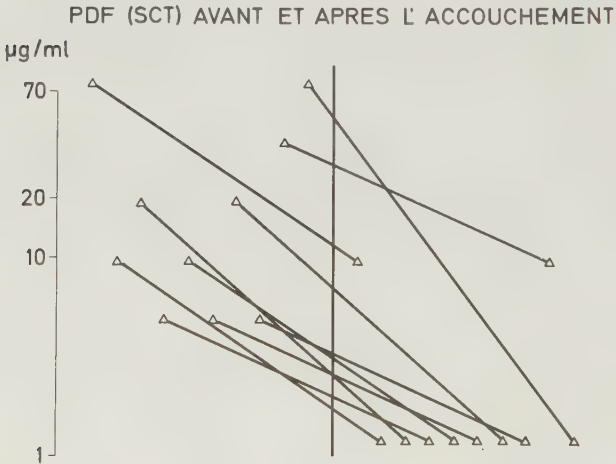


Figure 11. - Variation des concentrations sériques de PDF (μg équiv. fibrinogène/ml) avant et après l'accouchement chez 10 patientes.

ANATOMOPATHOLOGIE

Macroscopie :

Les placentas ont généralement un aspect normal et leur poids correspond à l'âge de gestion. Parfois, on peut voir des infarctus en foyers, généralement marginaux, d'âge variable, et rarement quelques "thromboses" intervilleuses.

Histologie :

Les villosités sont fréquemment hypotrophiques avec un stroma fibreux quelques fois oedématié et stasié. Les espaces intervilleux sont souvent collabés. Toujours, nous avons pu constater des modifications de Tenney et des dépôts fibrineux inter- et intravilleux en abondance. Les vaisseaux montrent des cellules endothéliales proéminentes et tuméfiées, et leurs parois sont épaissies. Dans 7 cas sur 11, nous avons pu constater des thromboses fraîches dans les vaisseaux de gros et de moyen calibre (fig. 12, 13). Les petits vaisseaux et les capillaires montrent souvent une diminution de la lumière. Par endroits, les capillaires sont remplis d'un matériel fibrinoïde éosinophile difficilement identifiable. PAS positif. Les membranes basales trophoblastiques et vasculaires, surtout capillaires, présentent des épaississements bien distincts avec la coloration de PAS.

Ces résultats sont résumés dans le tableau 1.

Tableau 1. - Lésions histologiques du placenta.

CAS	MODIFICATIONS DE TENNEY	FIBROSE VILLOSTATAIRE	VAISSEAUX VILLOSTATAIRES	THROMBOSES DES VAISSEAUX FOETAUX
1	+++	++	H.E.	+++
2	+++	++	H.E. E.P.V.	+++
3	+++	+++	H.E. E.P.V.	+++
4	+++	++	H.E. E.P.V.	++
5	++	++	0	+
6	+++	+++	0	+
7	+++	++	H.E.	+
8	+++	++	H.E. E.P.V.	Rares
9	+++	+++	H.E. E.P.V.	Rares

H.E. = Hyperplasie endothéliale

E.P.V. = Epaississement des parois vasculaires

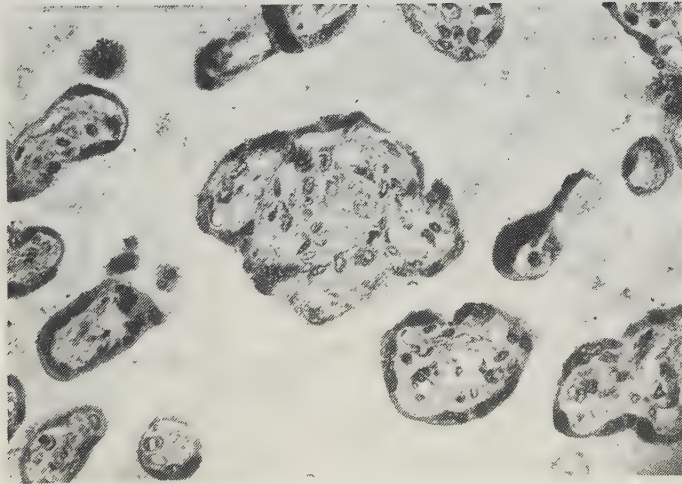
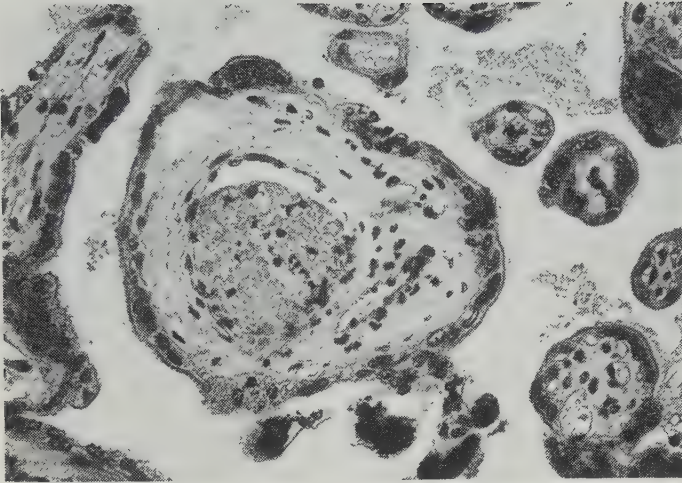


Figure 12-13. - Placenta, toxicose 61/34 W.
Thromboses capillaires intravilleuses, HE.

Tableau II

Microscopie électronique de 9 cas de toxicose.

Thromboses	2 cas
Collection anormale des plaquettes	4 cas
Membrane basale épaissie (Membrane basale des vaisseaux et du trophoblaste)	Tous les cas
Capillaires détruits (avec dépôts fibrinoïdes)	Tous les cas
(Cas N° 1, Cas N° 3)	
(Cas N° 1, Cas N° 2, Cas N° 3, Cas N° 4)	

Microscopie électronique : nous avons pu mettre en évidence l'épaississement marqué des membranes basales trophoblastiques et capillaires. En outre, on retrouve les microthromboses observées en microscopie conventionnelle, dont les fig. 14 à 17 montrent les constituants plaquettaires et fibrineux dans la lumière d'un vaisseau dont l'endothélium est fortement tuméfié et protubérant.

Le tableau 2 résume ces constatations et fait état de membranes basales des vaisseaux et du trophoblaste épaissies, ainsi que de capillaires détruits avec dépôts fibrinoïdes dans tous les cas. Enfin, il faut noter une augmentation considérable des fibres collagènes dans l'interstice.

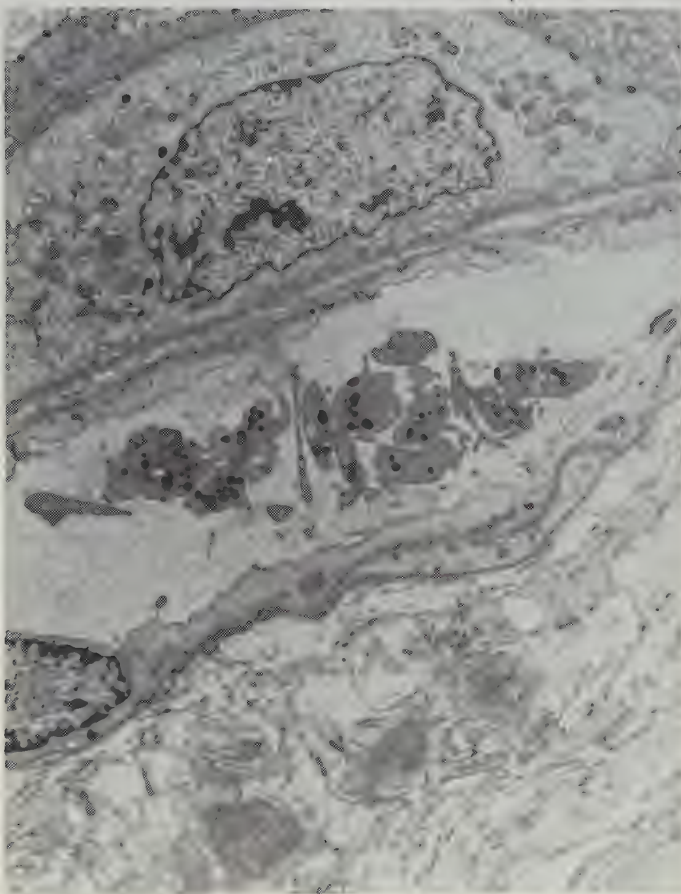


Figure 14. - Placenta, 3, 1748, Electronique.
Agrégal plaquettaire intracapillaire - GR 6000.

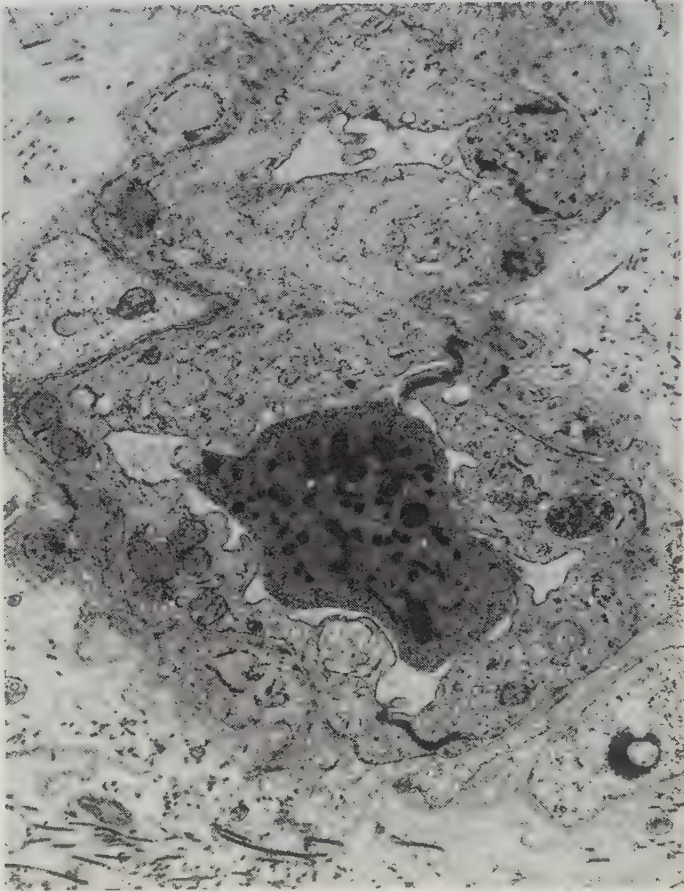


Figure 15. - Placenta, 1, 3033 - Capillaire intravilleux sinueux coupé tangentiellement. Tuméfaction endothéliale, augment. des vésicules pinocytiques, amas plaquettaire avec phénomènes de fusion - GR 6000.

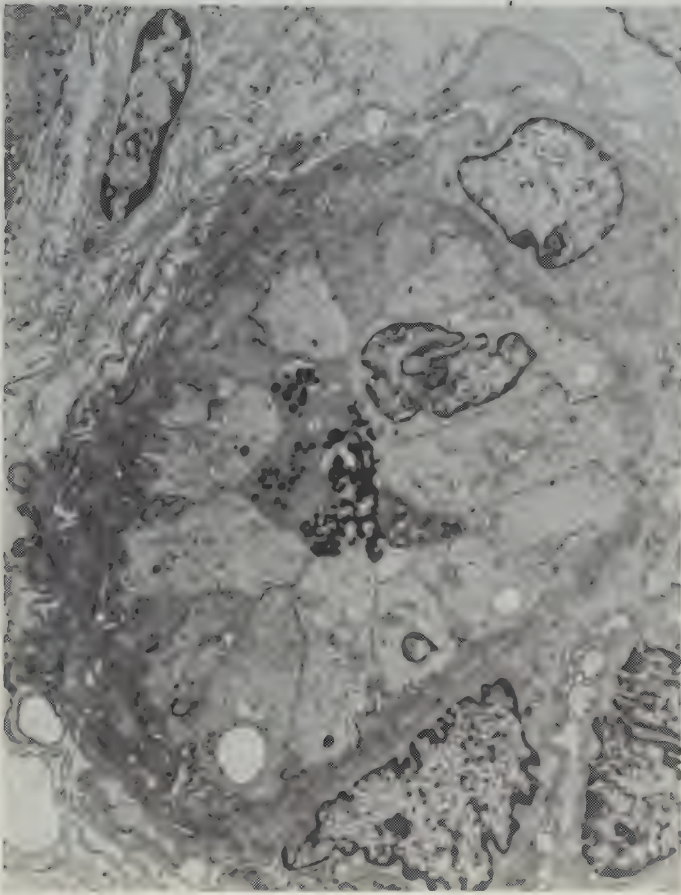


Figure 16. - Placent, 3, 1128. Capillaire à basale épaissie, endothélium protubérant, obstruction complète par des plaquettes partiellement dégranulées, et un amas de fibrine - GR 6000.

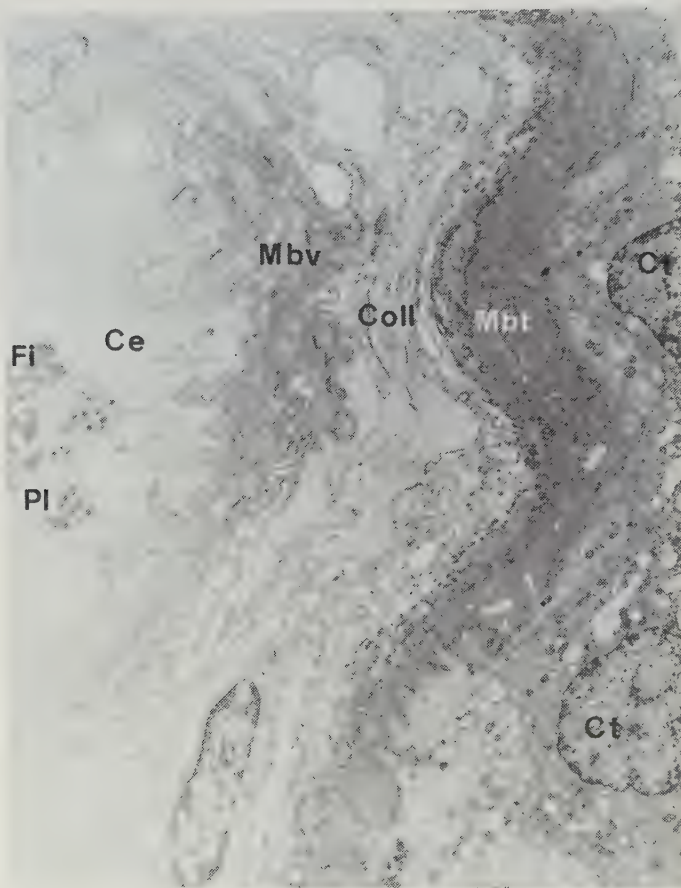


Figure 17. - Placenta, toxico SB, d, 1128. Microscopie électronique. A droite membrane basale trophoblastique (MBT), cellules trophoblastiques (CT); à gauche capillaire thrombosé avec sa basale (MBV), ses cellules endothéliales tuméfiées (CE), deux plaquettes (PL) et de la fibrine (FI). Dans l'interstice nombreuses fibres collagènes (COLL).

DISCUSSION

Les troubles de l'hémostase recensés même au cours d'une grossesse normale indiquent tous un état d'hypercoagulabilité. L'assimilation des coagulopathies de consommation, quelle qu'en soit l'origine, à un phénomène généralisé de Sanarelli-Schwartzmann (PGSS) (Thomas et Good, 1952, Bouvier et Hässig, 1963, Hjort, 1965) en a permis une meilleure compréhension et une vision anatomopatologique beaucoup plus claire. En outre, elle a fourni des arguments rationnels pour une approche thérapeutique. La grossesse peut être considérée comme un état favorisant l'apparition d'un PGSS. Dans un Schwartzman classique, la deuxième injection peut être remplacée par une réaction antigène-anticorps (Hjort, 1965). Or, au cours de la grossesse, les réactions immunologiques sont constantes (circulation fœto-maternelle) et aboutissent parfois à des états pathologiques bien caractérisés (incompatibilité Rh, ABO, etc.). On peut même s'étonner de la remarquable tolérance immunologique que représente le déroulement normal d'une grossesse menée à terme (Billingham, 1971). La grossesse peut être considérée comme une greffe tolérée. Et l'on n'est pas étonné que plusieurs auteurs, dont Priscilla Kinkaid-Smith (1969), mentionnent dans leurs travaux la similitude des lésions vasculaires histologiques que l'on peut trouver dans les rejets de greffe et dans les toxémies gravidiques. Il est frappant, par ailleurs, de constater que P. Kinkaid-Smith a obtenu dans les rejets d'allogreffes récentes de remarquables diminutions de lésions vasculaires par l'emploi d'anticoagulants (Héparine + Dipyridamole) au même titre que Bonnar (1974), a amélioré, par les mêmes anticoagulants, les fonctions placentaires chez les femmes atteintes de toxémies.

Lors de pré-éclampsie et plus encore lors de toxicose déclenchée, les événements se précipitent, l'hypercoagulabilité non compensée entraînant des phénomènes de coagulation intra-vasculaire, d'abord localisés et frustes, puis assez importants pour qu'apparaissent les signes d'une coagulopathie. Ces signes sont surtout la thrombopénie et l'apparition de dérivés solubles du fibrinogène et de la fibrine. C'est ce qu'a confirmé notre étude, après celles de Wood et coll. (1974), Beecham et coll. (1974), Bonnar et coll. (1971), Henderson (1970), Coppland (1969), Woodfield et coll. (1968), Huxley et coll. (1975), etc. Reid (1971), dans les mêmes états, a signalé un raccourcissement significatif du temps de coagulation en matériel siliconé (SCT) comparé au temps dans le verre (GCT), suggérant de manière convaincante une activation du facteur XII, et la présence dans le sang circulant d'une quantité non négligeable de XII activé.

Au cours de la grossesse normale, le système hémostatique se modifie par une augmentation d'activité simultanée des facteurs de la fibrinoformation et celle des inhibiteurs de la fibrinolyse. Tout se passe comme si l'organisme de la femme enceinte prévoyait une "bombe hémostatique" prête à fonctionner lors de l'événement hémorragique que représentent l'accouchement et la délivrance.

Le taux de fibrinogène plasmatique augmente, considérablement (400-600 mg/100 ml), parallèlement, s'élèvent les valeurs des facteurs VII, X et VIII. Pour ce dernier facteur, cette augmentation est aussi sensible chez les femmes porteuses d'un défaut de F. VIII (hémophilie, Willebrand) Bonnar (1973).

Le facteur IX ne montre qu'une élévation discrète (Nillson et Kullander, 1967). Les facteurs II et V se révèlent peu modifiés, de même que les inhibiteurs de la coagulation (Antithrombine III et anti-facteur Xa) Bonnar, 1973. Il y a une contradiction entre le taux de plasminogène, qui augmente parallèlement à celui de fibrinogène et le temps de lyse englobulinique (ELT) qui est notablement allongé. Cette contradiction peut s'expliquer par une diminution des activateurs pariétaux de la fibrinolyse. Enfin, Kawano et coll. (1965) ont mis en évidence de grandes quantités d'inhibiteurs de l'urokinase dans le placenta.

Tout suggère qu'il existe une transition continue de l'hypercoagulabilité discrète de la grossesse normale à la coagulopathie, d'abord latente, puis décompensée, des états prééclampsiques, et il est certain que quelques toxicoses sévères évoluent exactement comme des anémies hémolytiques micro-angiopathiques (Brain et coll. 1962, Bouvier, 1973).

Un point nous avait perturbés au début, c'est le fait que les femmes présentant des signes de prééclampsie soient améliorées par un traitement symptomatique et non pas étiologique.

En fait, le traitement de l'HTA, qui semblait responsable de toute la symptomatologie, est plus causal qu'on ne pouvait le penser de prime abord. En effet, il a été prouvé, expérimentalement, que les hypotenseurs atténuent considérablement les lésions du PGSS en diminuant le vasospasme et donc l'ischémie et la stase déterminant des microthromboses (Nasu et coll. 1971, Rall et coll. 1956).

Il est bon de préciser à ce propos que Howie et coll., en 1971, en investigant des patientes enceintes présentant une HTA essentielle préexistante, n'ont trouvé aucune des caractéristiques d'une toxicose.

Il n'a jamais été facile, lors d'éclampsie, d'expliquer la simultanéité de l'atteinte rénale et placentaire, qui précède longtemps celle d'autres organes, et demeure heureusement limitée aux deux derniers dans beaucoup de cas. Les manifestations rénales étant au premier plan de la pathologie maternelle, les lésions glomérulaires ont été remarquablement bien étudiées (Morris et coll. 1964, Mc Kay, 1964), leur nature thrombotique reconnue, et elles ont été reproduites

expérimentalement (Vassalli et coll. 1963). Il n'en est pas de même des lésions placentaires, bien que des modifications tardives, altérations de Tenney, "thromboses" intervilleuses, infarctus, nécroses, aient été décrites depuis longtemps. De l'examen des placentas, il ressort qu'en dehors de ces altérations classiques, on trouve d'assez nombreuses thromboses fibrino-plaquettaires des artérioles et des capillaires des villosités fœtales, ainsi que des modifications des basales et des signes de souffrance endothéliale : protrusion et tuméfaction déjà visibles en histologie conventionnelle, plus frappantes encore en électronique. Dans cette technique, on peut voir des aspects endothéliaux tout à fait anormaux : "pinches" nucléaires témoignant de la contraction intense de tout le corps cellulaire, protrusion, augmentation du réticulum endoplasmique. L'épaississement des deux basales, trophoblastiques et vasculaires, est particulièrement frappant sur les figures 16 et 17.

L'ensemble de ces lésions représente, comme au niveau rénal et de manière disséminée dans les cas les plus graves, le substratum anatomique de la coagulopathie mise en évidence avant l'accouchement. Elles expliquent l'hypotrophie placentaire et fœtale, les troubles de la perfusion et ceux de la sécrétion hormonale. Elles ressemblent étonnamment à celles que l'on observe au niveau d'un rejet de greffe, rappelant que la tolérance immunologique - qui garantit le déroulement normal d'une grossesse - a ses limites. Elles justifient enfin les mesures antithrombotiques qui ont été proposées pour le traitement des états prééclamptiques, en leur donnant un fondement logique. Ces traitements (Héparine + Dipyridamole) ont déjà été appliqués par Bonnar et coll. (1974) avec succès et ont permis le rétablissement de la sécrétion placentaire et une croissance normale de l'enfant, en même temps que s'amendaient les signes maternels. Des études contrôlées sont en cours (Bonnar, 1974, 1975) dont on est en droit d'attendre des résultats qui permettront de traiter de manière plus causale une affection encore responsable de la plupart des décès en périnatalogie.

BIBLIOGRAPHIE

- Aguercif M. Piguet J. D. , Ritschard J. and Bouvier (C. A. : Validity and significance of the Styphylococcal Clumping Test (SCT) in clinical evaluation of fibrin and fibrinogen degradation products. *Thromb. and Haemost.* , à paraître.
- Beecham J. B. , Watson W. J. and Clapp III J. F. : Eclampsia, Pre-eclampsia and Disseminated Intravascular Coagulation. *Obstet. Gynec.* 43, 576-585, 1974.
- Billingham R. E. : The Transplantation biology of mammalian gestation. *Am. J. Obstet. Gynec.* 111, 469-483, 1971.
- Bonnard J. , McNicol G. P. and Douglas A. S. : Coagulation and Fibrinolytic Systems in Pre-eclampsia and Eclampsia. *Brit. Med. J.* , 2, 12-16, 1971.
- Bonnar J. : Blood Coagulation and Fibrinolysis in Obstetrics. *Clinics in Hematology* 2, 213-233, 1973.
- Bonnar J. : Treatment of fetal growth retardation in utero with anti-thrombotic agents. *EPH-Gestosis*, Hommel ed. , H. Huber, Bern 577-581, 1974.
- Bouvier C. A. et Borzykowsky J. : Unité et diversité des micro-angiopathies thrombotiques. *Med. et Hyg.* 35, 936-942, 1977.
- Bouvier C. A. et Hässig A. : Le phénomène de Sanarelli-Shwartzman, un modèle pathogénique. Editorial, *Med. Hyg.* 21, 1097-1098, 1963.
- Bouvier C. A. et Berthoud S. : Les équivalents humains du Sanarelli-Shwartzman. in : *Problèmes de réanimation médico-chirurgicale*, IXe série, SPEI ed. Paris, 540-551, 1966.
- Bouvier C. A. and Ritschard J. : Microangiopathic (?) hemolytic anemia ; Results of platelet "protective" therapy. *Proc. Vth Congr. Internat. Soc. Thromb. and Haemost.* Vienna, 205, 1973 (Abstract).
- Bouvier C. A. , Borzykowski J. , Chervet D. , Béguin F. , Cox J. et Vassilakos P. : Micro-angiopathie placentaire lors de toxémie gravidique. In : *Problèmes de réanimation médico-chirurgicale*, IXe série, T. I. A. Larcen ed. 253-278, SPEI, Paris 1978.
- Boyd W. : *Textbook of Pathology*, 4th Edition, Lea and Fibiger, Philadelphia, 1943.
- Brain M. C. Dacie J. V. and Hourihane D. O'B : Microangiopathie haemolytic anemia : the possible role of vascular lesions in pathogenesis, *Brit. J. Haematol.* 8, 358-363, 1962.

- Brain M. C. , Kuah K. B. , and Dixon H. G. : Heparin treatment in haemolysis and thrombocytopenia in pre-eclampsia J. Obstet. Gynec. Brit. Cwlt. 74 , 702-711, 1967.
- Chervet D. , Béguin F. , Vassilakos P. , Cox J. et Bouvier C. A. : Contribution à l'étude du mécanisme pathogénique des toxicoses. Med. et Hyg. 33, 813-815, 1975.
- Cocola F. , Genazzani A. R. and Neri P. : New radio-immun assay technique using the second antibody to solid phase applied to assays of human chorionic somatomammotropin. J. Nucl. Biol. Med. 17, 14, 1973.
- Coopland A. T. : Blood clotting abnormalities in relation to preeclampsia. Canad. Med. Assoc. J. 100, 121-124, 1969.
- Dienst A. : Kritische Studien über die Pathogenese der Eklampsie. Arch. f. Gynäk. , 65, 369-464, 1902.
- Flexner S. : Thrombi composed of agglutinated red blood corpuscles. Univ. Pennsylv. Med. Bull. 15, 324-329, 1902.
- Good R. A. and Thomas L. : Studies on the generalized Shwartzman Reaction II : The production of bilateral cortical necrosis of the kidneys by a single injection of bacterial toxin in rabbits previously treated with thorotrast or Trypan blue. J. Exp. Med. 96, 625-632, 1952.
- Hawiger J. , Niewiarowski S. , Gurewich V. and Thomas D. : Measurements of fibrinogen and fibrin degradation products in serum by the Staphylococcal Clumping Test J. Lab. Clin. Med. 75, 93-108, 1970.
- Henderson A. H. , Pugsley D. J. and Thomas D. P. : Fibrin Degradation products in pre-eclamptic toxemia and eclampsia. Brit. med. J. 3, 545-547, 1970.
- Hjort P. F. and Rapaport S. I. : The Shwartzman Reaction : Pathogenic mechanisms and clinical manifestations. Ann. Rev. med. 16, 135-168, 1965.
- Howie P. W. , Prentice C. R. M. and Mc Nicol G. P. : Coagulation, fibrinolysis and platelet function in pre-eclampsia, essential hypertension and placental insufficiency. J. Obst. and Gynec. Brit. Cwlt. , 78, 992-1007, 1971.
- Huxley M. , Beyts W. M. and Stalker A. L. : Abnormal Fibrin Formation in Pregnancy suggesting DIC. Bibl. Anat. 13, 289-290, 1975.
- Jorpes E. : Heparin in the treatment of thrombophlebitis. Oxford. med. publ. , New York, 1946.
- Kawano T. , Morimoto K. and Vemura Y. : Urokinase inhibitor in human placenta, Nature, 217, 253, 1968.
- Kincaid-Smith P. : Modification of the vascular lesions of rejection in cadaveric renal allografts by dipyridamole and anticoagulants. Lancet. Nov. 1, 920-922, 1969.
- Knisely M. H. and Bloch E. H. : Intravascular agglutination of erythrocytes in diseases, Proc. Inst. Med. Chicago, 15, 281-283, 1945.

- Koller T. H. and Rippmann E. T. : Editorial EPH-Gestosis, Hommel ed. H. Huber, Bern 13-15, 1972.
- McKay D. G. , Merrill S. J. , Weiner A. E. , Hertig A. T. and Reid D. E. : Pathologic anatomy of eclampsia bilateral cortical necrosis, pituitary necrosis and other fatal complications of pregnancy and its possible relationship to the generalized Schwartzman Phenomenon. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 66, 507-539, 1953.
- McKay D. G. , de Bacalao E. B. and Sedlis A. : Platelet adhesiveness in toxemia of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 90, 1315-1318, 1964.
- Maeck V. S. and Zilliakus H. : Heparin in the treatment of toxemia of pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 55, 326-331, 1948.
- Morris R. H. , Vassalli P. , Beller F. K. and McCluskey R. T. : Immuno-fluorescent studies of renal biopsies in the diagnosis of pregnancy. *Obstet. Gynec.* 24, 32-46, 1964.
- Nasu K. , Latour J. and McKay D. G. : Modification of the Generalized Schwartzman reaction by therapeutic agents. *Amer. J. Obstet. Gynec.* April 1, 991-996-1971.
- Nilsson I. M. and Kullander S. : Coagulation and Fibrinolytic studies during pregnancy. *Acta. Obst. and Gyn. Scand.* 46, 237, 1967.
- Odell L. D. , Aragon G. T. and Pottinger R. E. : Relationship between erythrocytes sedimentation rate, sludged blood and plasma proteins during pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 54, 596-610, 1947.
- Piette : *Le Sang* 30, 144, 1959.
- Rall D. P. and Kelly M. P. : The role of vasoconstriction in the local Schwartzman reaction *J. Exp. Med.* 105, 643-652, 1957.
- Reid D. E. , Frigoletto F. D. , Tullis J. L. and Hinman J. : Hypercoagulable states in pregnancy. *Amer. J. Obstet. Gynec.* 111, 493-504, 1971.
- Stasny J. and Dubey L. : Investigations on the fluorescent properties of some C6-substituted oestrogens under varying conditions of the Kober-Ittrich-Brown reaction . *Z. Anal. Chem.* 252, 309-322, 1970.
- Thomas L. and Good R. A. : Studies on the generalized Schwartzman Reaction I : General observations concerning the phenomenon. *J. Exp. Med.* 96, 605-625, 1952.
- Vassalli P. , Simon G. and Rouiller C. : Production of ultrastructural glomerular lesions resembling those of toxemia of pregnancy by thromboplastin infusion in rabbits. *Nature* 199, 1105-1106, 1963.
- Vassalli P. , Simon G. and Rouiller C. : Electron Microscopy Study of glomerular lesions resulting from intravascular fibrin formation. *Amer. J. Pathol.* 43, 579-617, 1963.
- de Watteville H. and Stasny J. : Variations of foeto-placental hormone levels in different clinical situations. IVth Symposium FRESERH, May 1976, Bruxelles, à paraître.

Wood S. M. , Burnett D. , Picken A. M. , Farrell G. W. and Wolf P. : Assessment of coagulation and fibrinolysis in eclampsia. Brit. med. J. 2, 145-149, 1974.

Woodfield D. G. , Cole S. K. , Allan G. E. and Cash J. D. : Serum Fibrin Degradation Products throughout Normal Pregnancy. Brit. med. J. 4, 665-668, 1968.

